薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
110 (2) 127-132 (1990)

固形製剤中の塩酸ブロムヘキシンとポリエチレンフィルムとの相互作用 (第2報)
薬物収着に及ぼす含水分の性質の影響

茎田卓也,^{*,a} 山口明美,^a 岡本昭彦,^a 根本正美,^a
山口 洋,^a 山本恵司,^b 仲井由宣^b
大正製薬株式会社総合研究所,^a 千葉大学薬学部^b

Interaction between Polyethylene Films and Bromhexine HCl in Solid
Dosage Form. II. Effects of Moisture Property on the
Sorption of the Drug

Takuya KUKITA,^{*,a} Akemi YAMAGUCHI,^a Akihiko OKAMOTO,^a
Masami NEMOTO,^a Hiroshi YAMAGUCHI,^a Keiji YAMAMOTO,^b
and Yoshinobu NAKAI^b

Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,^a Yoshino-cho 1-403,
Ohmiya-shi, Saitama 330, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chiba University,^b 1-33 Yayoicho Chiba-shi 260, Japan

(Received August 28, 1989)

The interaction between bromhexine HCl and polyethylene containers was studied in solutions and in tablet packaging systems. Various bromhexine HCl aqueous solutions of different pHs were stored in polyethylene containers at 25°C. The remaining amount of bromhexine HCl was determined by high performance liquid chromatography. It was observed that the transition of bromhexine HCl to polyethylene was inhibited by the addition of some surfactants into the solution, and by lowering the solution pH. In the solid dosage forms, influences of the additives were also studied. It was observed that the decrease of the content of bromhexine HCl in the solid dosage form was inhibited by the addition of acids (citric acid, tartaric acid) and surfactant (sodium dodecyl sulfate) and accelerated by the addition of sodium bicarbonate, similarly to those in solutions. The results indicated that the transition to polyethylene films was influenced by the molecular state of bromhexine HCl.

Keywords—bromhexine HCl; polyethylene film; solid dosage form; adsorption; content decrease; molecular state

著者らは先に、固形製剤中の薬物が、接触する包装資材のポリエチレンフィルムに経時的に移行する現象を塩酸ブロムヘキシン含有製剤に認めている。この現象には、固形製剤の賦形剤の種類及び製剤中の含水分量が大きく影響し、特に含水分量が大きな要因であることを報告した。¹⁾

本報では、固形製剤からの塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンフィルムへの移行の過程を更に明らかにするため塩酸ブロムヘキシン水溶液を用いた検討を行った。

また、水溶液における実験の結果から、溶液の pH、溶液中での薬物分子状態が移行に影響することが認められたので、固形製剤における塩酸ブロムヘキシン含量低下を抑制する試みを行い、その結果有用な知見を得たので報告する。

実 験 の 部

実験材料 塩酸ブロムヘキシン (日局 XI) はベーリンガーインゲルハイム社製を用いた。添加剤として、クエン酸 (特級試薬, 和光純薬), 酒石酸 (特級試薬, 国産化学), 炭酸水素ナトリウム (日局 XI, 旭硝子), ラウリル硫酸ナトリウム (SDS, 特級試薬, 和光純薬), ポリソルベート 80 (日局 XI, 日光ケミカルズ) を用いた。賦形剤には、結晶セルロース (日局 XI, 旭化成アビセル PH101) を用いた。包装資材として、前報と同様のポリエチレ

TABLE I. Formulation of Tablets (1000 mg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
BH·HCl ^{a)}	4	4	4	4	4	4	4	4	4
CA ^{b)}	—	2.5	10	—	—	—	—	—	—
TA ^{c)}	—	—	—	2.5	10	—	—	—	—
SB ^{d)}	—	—	—	—	—	50	100	—	—
SDS ^{e)}	—	—	—	—	—	—	—	10	50
CC ^{f)}	996	993.5	986	993.5	986	946	896	986	946
Moisture ^{g)} content (%)	3.88	3.99	3.97	3.71	3.92	3.83	3.85	3.83	3.95

a) Bromhexine HCl, b) citric acid, c) tartaric acid, d) sodium bicarbonate, e) sodium dodecyl sulfate, f) crystalline cellulose, g) loss on drying 70°C-30 min.

ン積層アルミニウムを用いた。ポリエチレン容器は容積 20 ml, 重量 7.0 g (吉野工業社製) を使用した。

溶液試料の調製 塩酸ブロムヘキシンを 20 µg/ml 含有する pH の異なる水溶液を 5 種類製した。pH 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 ($\mu=0.2$ NaCl で調整) のものは 0.1 M リン酸緩衝液, pH 2.0 のものは 0.1 M クエン酸緩衝液を用いた。pH 5.0 の水溶液には SDS を各種濃度 (0.001—1.0%) 配合したものとポリソルベート 80 を各種濃度 (0.00001—2.0%) 配合したのもも調製した。各水溶液をポリエチレン容器にそれぞれ 20 ml 充填した。

錠剤試料の調製 錠剤試料は Table I に示したように, 塩酸ブロムヘキシリン 4 mg に, クエン酸, 酒石酸, SDS 及び炭酸水素ナトリウムを適量濃度 (0.25—10.0%) 配合し, 結晶セルロースで 1 錠重量を 1000 mg に調整し, 粉碎機 (ヤリヤ機械製作所, TYP No. 1) で均一に分散混合後, 直打法で前報と同様に錠剤を製した。コントロールとして Table I の 1 に示した通り, 塩酸ブロムヘキシリン 4 mg と結晶セルロースのみの錠剤 (1 錠重量 1000 mg) を製した。各錠剤 1 錠を前報と同様にポリエチレン積層アルミニウム包材に入れた。¹⁾

保存実験 錠剤を包装した試料は, 恒温器 (ヤマト科学, DF-61) で, 65±1°C に設定し保存した。水溶液を含むポリエチレン容器は, 25±1°C で静置保存し, 経時的に水溶液中の塩酸ブロムヘキシリン濃度及び水溶液の pH を測定した。

定量法 塩酸ブロムヘキシリンは前報と同様に高速液体クロマトグラフで定量した。¹⁾

含水分測定 乾燥減量法 (島津製作所, LIBROR. EB-280) を用いて測定した。

pH 測定 デジタルイオン濃度計 (東亜電波工業, 1M-20E) を用いて測定した。

結 果 と 考 察

水溶液の pH と塩酸ブロムヘキシリンの濃度変化

各種 pH の塩酸ブロムヘキシリン含有水溶液をポリエチレン容器に入れ, 25°C に保存し, 経時的に溶液中の塩酸ブロムヘキシリン濃度を測定した結果を Fig. 1 に示した。塩酸ブロムヘキシリンの残存率は低 pH 程高く, ポリエチレンへの移行が抑制された。逆に, pH が中性に近づくとき塩酸ブロムヘキシリンの移行が促進された。

一般にポリエチレン等のプラスチックに収着される薬物は脂溶性の高いものであることが知られている。²⁻³⁾ 酸性薬物であるワルファリン⁴⁾及び桂皮酸⁵⁾のポリ塩化ビニルへの収着は, 低い pH 溶液では促進され, 高い pH 溶液では抑制されている。ブロムヘキシリンは塩基性薬物であるため, 逆の結果になっているが, 両者共に解離型が多くなると親水性が増し収着が抑制され, 分子型が多くなると収着が促進されるものと推察した。

塩酸ブロムヘキシリン溶液の pH 変化を pH 5.0 緩衝液と水溶液とで比較した結果を Fig. 2 に示した。緩衝溶液の pH はポリエチレン容器保存後も変化しないが, 水溶液をポリエチレン容器に保存した場合の pH は初期には pH 5.7 であったが, 経時的に pH は低下し約 15 時間後には pH 5.0, 60 時間後には pH 4.9 になっていた。そして, ポリエチレン容器中の水溶液の pH が 5.0 になる時間は, Fig. 1 で水溶液と pH 5.0 緩衝溶液との塩酸ブロムヘキシリン残存率が入れ替わる時間とほぼ一致し, 塩酸ブロムヘキシリンのポリエチレンへの収着に及ぼす pH の影響が大きいことが示された。

塩酸ブロムヘキシリン水溶液は, 20—14 µg/ml の濃度では pH はほぼ 5.7 で一定であり, 濃度による pH の変化はほとんどなかった。これに対しポリエチレン容器に保存した場合には, 塩酸ブロムヘキシリン水溶液の pH が

Fig. 1. Effects of Solution pH on the Remaining Amount of Bromhexine at 25°C

Concentration of bromhexine, 20 $\mu\text{g/ml}$; contact area, 43.0 cm^2 .

○, pH 2.0; □, pH 3.0; △, pH 4.0; ●, pH 5.0; ▲, pH 6.0 ($\mu=0.2$); ▲, aqueous solution.

低下した。これは、水溶液中からブロムヘキシン塩基がポリエチレン容器に移行し水素イオン濃度が増したためと考えられた。

分配係数との関係

塩酸ブロムヘキシン水溶液の pH と収着挙動とが相関しているのは、水溶液の pH の変化に伴う水溶液とポリエチレン容器との見掛けの分配係数の変化³⁻⁶⁾と考え、塩酸ブロムヘキシンの見掛けの分配係数(油相/水相)を、Fig. 1 で用いた各 pH 緩衝液及び日局 XI 崩壊試験法第 1 液 (pH 1.2), 第 2 液 (pH 6.8) と *n*-hexane との間で測定し、³⁻⁶⁾ その結果を Fig. 3 に示した。pH 1.2—3.0 では見掛けの分配係数は小さい値となったが、pH 4.0 からは増大する傾向が認められた。Fig. 1 で、塩酸ブロムヘキシン収着が pH 4.0 付近から抑制されているのと同じであり、水溶液の pH と塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着との関係は、pH 変化に伴う見掛けの分配係数の変化であると考えられた。

界面活性剤の影響

薬物水溶液に各種の添加剤を添加すると、薬物のプラスチックへの収着が変化することが報告されているので、⁷⁾ 陰イオン性界面活性剤である SDS を、pH 5.0 塩酸ブロムヘキシン水溶液に添加して、ポリエチレン容器への収着の影響を調べた。25°C 保存後の塩酸ブロムヘキシン残存率を Fig. 4 に示した通り、SDS 濃度を増していくと、ある一定の SDS 濃度を超えると急激に水溶液中の塩酸ブロムヘキシン残存率が高くなり、ポリエチレンへの収着が抑制された。この急激に収着を抑制する SDS 濃度は、SDS 添加の pH 5.0 緩衝液の表面張力を測定して求めた CMC (臨界ミセル濃度, 0.01%) とほぼ一致した。また、非イオン性界面活性剤であるポリソルベート 80 を水溶液に添加した結果を Fig. 5 に示したが、SDS 同様にポリソルベート 80 が CMC (0.005%) を超える濃度で塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着が抑制された。水溶液において界面活性剤を高い濃度にする事で界面活性剤とポリエチレンとの相互作用⁸⁾ によりブロムヘキシンの収着が抑制されたものと推察した。

Fig. 2. Variation of Solution pH in Various Storage Conditions

Concentration of bromhexine, 20 $\mu\text{g/ml}$.

●, aqueous bromhexine HCl in glass bottle; ▲, pH 5.0 buffer bromhexine HCl in polyethylene bottle; ○, aqueous bromhexine HCl in polyethylene bottle.

Fig. 3. Apparent Partition Coefficients ($C_{\text{hexane}}/C_{\text{water}}$) of Bromhexine HCl

Fig. 4. Effects of SDS Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Solution at 25°C

SDS concentration: ○, 1.0%; □, 0.1%; △, 0.02%; ▲, 0.01%; ■, 0.001%; ●, control.

Fig. 5. Effects of Polysorbate 80 Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Solution at 25°C

Polysorbate 80 concentration: ○, 2.0%; □, 1.0%; ▲, 0.005%; ■, 0.00001%, ●, control.

Fig. 6. Effects of Citric Acid Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Tablets at 65°C

Citric acid concentration: ○, 1.0%; □, 0.25%; ●, control.

Fig. 7. Effects of Tartaric Acid Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Tablets at 65°C

Tartaric acid concentration: ○, 1.0%; □, 0.25%; ●, control.

固形製剤中への酸性、塩基性物質添加の影響

水溶液の pH を下げることににより塩酸ブロムヘキシンのポリエチレン容器への収着を抑制できることが認められたので、固形製剤においても pH 調整によって塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着現象に何らかの影響を与えるのではないかと考え以下の実験を行った。

まず、塩酸ブロムヘキシンの系に酸性物質を各々添加して製した錠剤と添加しないコントロール錠剤での収着の挙動を比較した。ここで、酸性物質には塩酸ブロムヘキシンの難溶性の塩を形成しないクエン酸と酒石酸を選定した。これらの錠剤をポリチレン積層包材に入れて 65°C 保存した後の塩酸ブロムヘキシン残存率を Fig. 6 及び 7 に示した。酸性物質を錠剤に添加することにより、塩酸ブロムヘキシンの結晶セルロースのみのコントロール錠剤に比べ、塩酸ブロムヘキシン残存率が向上し、塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着が抑制された。

これに対し、塩基性物質である炭酸水素ナトリウムを添加した錠剤の塩酸ブロムヘキシン残存率を Fig. 8 に示

Fig. 8. Effects of Sodium Bicarbonate Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Tablets at 65°C

Sodium bicarbonate concentration: ○, 10.0%;
□, 5.0%; ●, control.

Fig. 9. Effects of SDS Addition on the Remaining Amount of Bromhexine in Tablets at 65°C

SDS concentration: ○, 5.0%; □, 1.0%; ●, control.

したが、酸性物質添加の場合の結果とは逆に塩酸ブロムヘキシン残存率が減少し、塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着が促進された。

なお、各種添加剤を配合した際の含水分量（乾燥減量，70°C-30分）の値を Table I に示したが、いずれもほぼ同じ含水分量で、添加剤による含水分量の変化はなかった。

これらの錠剤での結果は Fig. 1 の水溶液での結果をもとに考察することが可能と考えられる。塩酸ブロムヘキシン含有固形製剤からのポリエチレンへの収着は固形製剤中の含水分量に関与していることを先に報告¹⁾したが、今回の結果は、含まれている水の pH の違いも大きく影響しており、低い pH に保つことにより塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの移行が抑制されたものと考えられた。つまり、含水分量は塩酸ブロムヘキシンの製剤中の移動速度に、含まれている水の pH は製剤-ポリエチレンフィルム間の分配に関与しているものと推察した。

固形製剤への界面活性剤添加の影響

塩酸ブロムヘキシン水溶液に SDS を添加すると塩酸ブロムヘキシンのポリエチレン容器への収着が抑制された。そこで、塩酸ブロムヘキシン含有固形製剤への SDS 添加を試みた。65°C 保存後の錠剤中の塩酸ブロムヘキシン残存率を Fig. 9 に示した。SDS を錠剤に 1.0%，5.0% 添加すると、コントロール錠剤に比べ塩酸ブロムヘキシン残存率が向上し、塩酸ブロムヘキシンのポリエチレンへの収着が抑制された。

SDS 添加により塩酸ブロムヘキシンの収着が抑制される機構については、塩形成の影響など⁹⁾今後より多くの検討を要するが、溶液中と固形製剤中における塩酸ブロムヘキシンの収着には多くの類似点が認められた。

結 論

塩酸ブロムヘキシン含有固形製剤中の固形成分である塩酸ブロムヘキシンが、接触するポリエチレンフィルムに移行する現象は、固形製剤中に酸性物質を添加すると抑制され、塩基性物質を添加すると促進された。固形製剤並びに水溶液からの収着は類似した挙動となった。

引 用 文 献

- 1) 茎田卓也, 山口明美, 岡本昭彦, 根本正美, 山口 洋, 山本恵司, 仲井由宣, 薬誌, **109**, 943 (1989).
- 2) E. A. Kowaluk, M. S. Robert, H. D. Black, A. E. Polack, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 1308 (1981).
- 3) M. Paborji, C. M. Riley, V. J. Stella, *Int. J. Pharm.*, **42**, 243 (1988).
- 4) L. Illum, H. Bundgaard, *Int. J. Pharm.*, **10**, 339 (1982).
- 5) 中沢一純, 河野健治, 伊藤 充, 雨宮弘子, 中島新一郎, 薬誌, **108**, 1110 (1988).
- 6) E. A. Kowaluk, M. S. Robert, A. E. Polack, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 43 (1984).

-
- 7) 中島新一郎, 河野健治, 中沢一純, 鈴木久美子, 薬剂学, **47**, 248 (1987).
 - 8) K. Kakemi, H. Sezaki, E. Arakawa, K. Kimura, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2523 (1971).
 - 9) 西垣貞男, 市場みすず, 大和田恵子, 武信貞夫, 君田富美子, 千賀慶太郎, 病院薬学, **5**, 118 (1979).